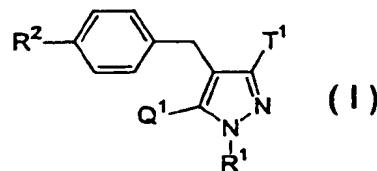




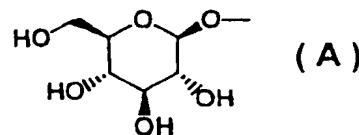
(57) 要約:

本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を有し、糖尿病、糖尿病性合併症又は肥満症の予防又は治療剤として有用な、一般式



5

(式中のR¹は水素原子または低級アルキル基であり、Q¹およびT¹はどちらか一方が式



で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、
10 R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハ
ロ低級アルキル基またはハロゲン原子である)で表されるグルコピラノシリオ
キシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医
薬組成物およびその製造中間体に関するものである。

明細書

グルコピラノシリオキシピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物
およびその製造中間体

5

〔技術分野〕

本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその製造中間体に関するものである。

10

〔背景技術〕

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、充分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、糖尿病治療剤としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン抵抗性改善薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン抵抗性改善薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による糖尿病治療剤の開発が囁きされている。

近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-1515 (1987))。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2 (ナトリウム依存性グルコース輸送体2) が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている (J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994))。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿

から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が待望される。しかも、このような尿糖排泄促進剤は過剰な血糖を尿から排泄するため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満化の防止効果も

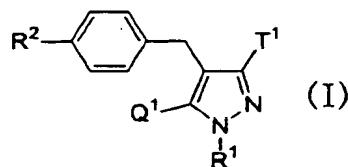
5 期待できる。

ピラゾール骨格を有する化合物として、WAY-123783が正常マウスにおいて尿糖排泄量を増加させたことが記載されているが、ヒトにおける作用効果については何ら記載されていない (J. Med. Chem. Vol. 39, pp. 3920-3928 (1996))。

10

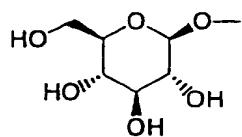
〔発明の開示〕

本発明は、一般式



(式中のR¹は水素原子または低級アルキル基であり、Q¹およびT¹はどちらか

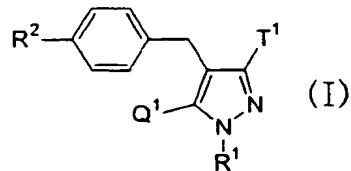
15 一方が式



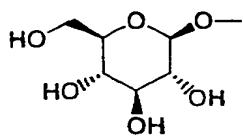
で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である) で表されるグルコピラノシリオ

20 キシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

また、本発明は、一般式



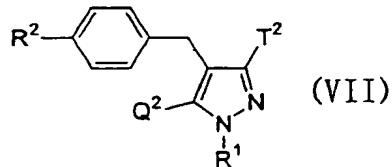
(式中の R^1 は水素原子または低級アルキル基であり、 Q^1 および T^1 はどちらか一方が式



5

で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含
10 有する医薬組成物に関するものである。

更には、本発明は、一般式



(式中の R^1 は水素原子または低級アルキル基であり、 Q^2 および T^2 はどちらか一方が 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である) で表されるグルコピラノシルオキシ

ピラゾール誘導体またはその塩、及び一般式

(式中の $R^{2'}$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、 $R^{3'}$ は低級アルキル基である)

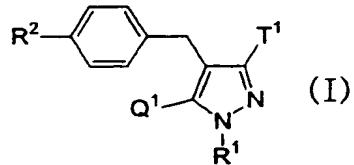


5 で表されるベンジルピラゾール誘導体またはその塩に関するものである。

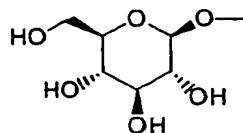
[発明を実施するための最良の形態]

本発明者らは、ヒト SGLT2 活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体が、下記の如く優れたヒト SGLT2 阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。

即ち、本発明は、一般式



(式中の R^1 は水素原子または低級アルキル基であり、 Q^1 および T^1 はどちらか
15 一方が式



で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である) で表されるグルコピラノシリオ

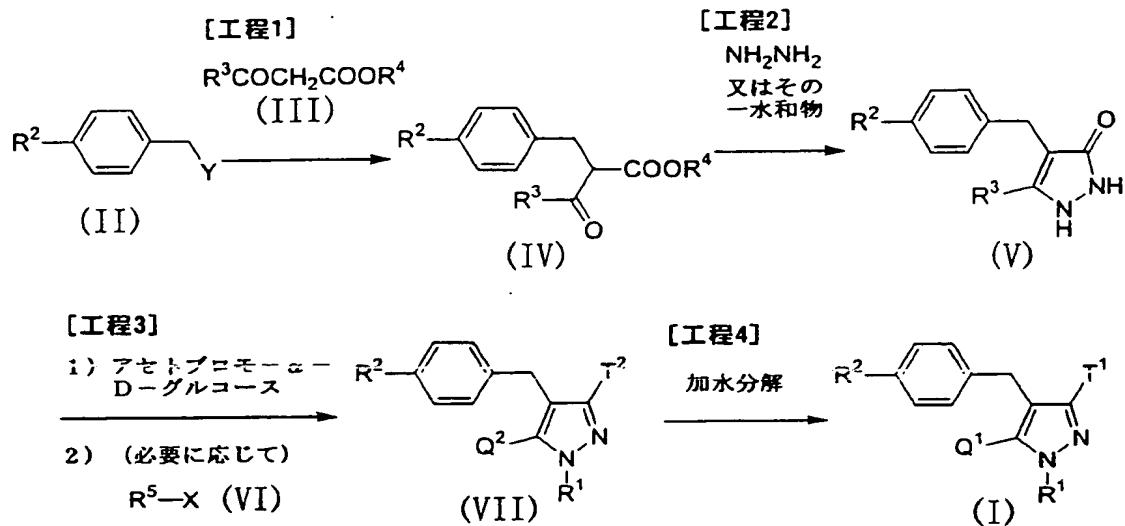
キシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその製造中間体に関するものである。

前記一般式 (I) で表される化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、10 ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ低級アルキル基とは、異種または同種の1～3個の上記ハロゲン原子で置換された上記低級アルキル基をいう。

置換基R¹においては、好ましくは水素原子又は炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基であり、更に好ましくは水素原子、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基である。置換基R²においては、好ましくは炭素数1～4の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基、炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基であり、更に好ましくはエチル基、エトキシ基、イソプロポキシ基又はメチルチオ基である。置換基Q¹及びT¹においては、好ましくはどちらか一方が炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基であり、更に好ましくはどちらか一方がメチル基である。

前記一般式 (I) で表される本発明の化合物は、例えば、以下の方法に従い製

造することができる。



(式中のXおよびYはハロゲン原子、メシリオキシ基、トリルオキシ基等の脱離基であり、R³は低級アルキル基又はハロ低級アルキル基であり、R⁴はメチル基またはエチル基であり、R⁵は低級アルキル基であり、Q²およびT²はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R¹、R²、Q¹およびT¹は前記と同じ意味をもつ)

工程1

10 前記一般式 (I I) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (I I I) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、tert-ブロキシカリウムなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (I V) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

工程 2

前記一般式 (IV) で表される化合物をヒドラジン又はその一水和物と不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (V) で表されるピラゾロン誘導体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、
5 トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。尚、得られた前記一般式 (V) で表されるピラゾロン誘導体は常法に従いその塩に変換した後、工程 3 において使用することもできる。

10 工程 3

(1) 前記一般式 (V) で表されるピラゾロン誘導体において R^3 が低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (V) で表されるピラゾロン誘導体をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下に配糖化させ、必要に応じて前記一般式 (VI) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に N-アルキル化させることにより相当する前記一般式 (VII) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。
15 20 25 (2) 前記一般式 (V) で表されるピラゾロン誘導体において R^3 がハロ低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (V) で表されるピラゾロン誘導体をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させ、必要に応じて前記一般式 (VI) で表され

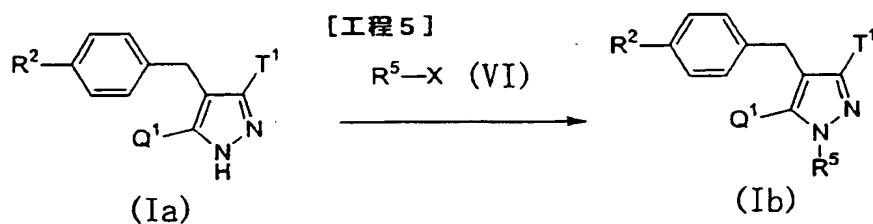
るアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に N-アルキル化させることにより相当する前記一般式 (VII) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

尚、得られた前記一般式 (VII) で表される化合物は常法に従いその塩に変換した後、工程 4 において使用することもできる。

工程 4

前記一般式 (VII) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより本発明の化合物 (I) を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。反応温度は通常 0 ℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～6 時間である。

前記一般式 (I) で表される本発明の化合物の内、置換基 R¹ が低級アルキル基である化合物は、以下の方法に従い製造することもできる。



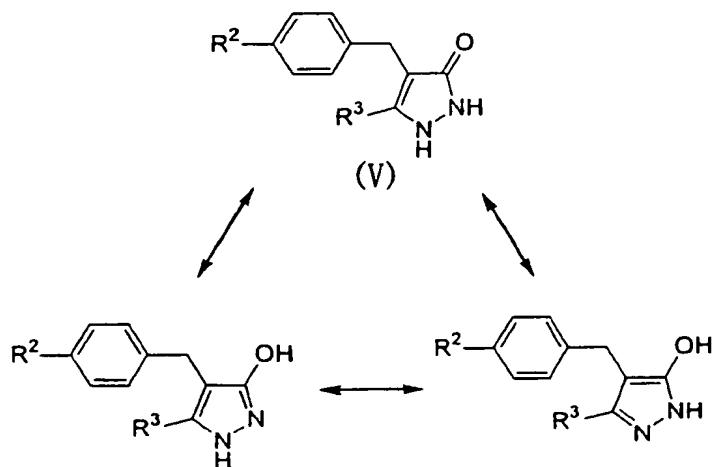
(式中のQ¹、R²、R⁵、T¹およびXは前記と同じ意味をもつ)

工程 5

前記一般式 (I a) で表される本発明の化合物を前記一般式 (V I) で表されるN-アルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、必要に応じ触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化させることにより本発明の前記一般式 (I b) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分～1日間である。

前記製造方法において用いられる前記一般式 (V I I) で表される化合物およびその塩は、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の製造中間体として有用な化合物である。前記一般式 (V I I) で表される化合物においては、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物と同様、置換基Q²及びT²のどちらか一方が炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基である化合物が好ましく、どちらか一方がメチル基である化合物が更に好ましい。

また、前記一般式 (V) で表される化合物には、以下に示す3種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化する。



(式中のR²およびR³は前記と同じ意味をもつ)

前記一般式(V)で表される化合物およびその塩は、本発明の前記一般式(I)の化合物の製造中間体として有用な化合物である。前記一般式(V)で表される化合物においては、本発明の前記一般式(I)で表される化合物と同様、置換基R³が炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基である化合物が好ましく、メチル基である化合物が更に好ましい。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法等により単離精製することができる。

10 本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができます。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、マル酸、酪酸、シウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

20 本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を有しており、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症などの予防または治療剤として非常に有用である。例えば、下記のヒトSGLT2活性阻害作用測定試験において、本発明の化合物は強力なヒトSGLT2活性阻害作用を発揮した。一方、WAY-123783はヒトSGLT2活性阻害作用が極めて弱く、ヒトSGLT2活性阻害剤として満足な効果は期待できるものではない。

本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤

などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬品組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

〔実施例〕

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

実施例 1

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコール（0.34g）のテトラヒドロフラン（6ml）溶液にトリエチルアミン（0.28ml）およびメタンスルホニルクロリド（0.16ml）を加え、室温にて30分間攪拌し、不溶物をろ去了した。得られたメタンスルホン酸4-イソプロポキシベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム（60%，81mg）およびアセト酢酸メチル（0.20ml）の1, 2-ジメトキシエタン（10ml）懸濁液に加え、80°Cにて一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエン（5ml）に溶解

し、無水ヒドラジン (0.19 ml) を加え、80°Cにて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール = 10/1) にて精製することにより 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル) メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (9.5 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

1.22 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.99 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.40-4.60 (1H, m),
6.65-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

10 実施例 2

1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-プロピルフェニル) メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-プロピルベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

0.75-0.95 (3H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.32 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

実施例 3

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソブチルフェニル) メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-イソブチルベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

0.83 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.30-2.45 (2H, m),
3.50 (2H, s), 6.90-7.10 (4H, m)

実施例 4

1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-プロポキシフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-プロポキシベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.60-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s),
 3.75-3.90 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

実施例5

10 4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-エトキシベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 1.20-1.35 (3H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.85-4.05 (2H, m), 6.70-6.85
 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

実施例6

20 1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 2.02 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m)

25

実施例7

4-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-tert-ブチルベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

1.24 (9H, s), 2.01 (3H, s), 3.49 (2H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m)

実施例8

4-[(4-ブキシフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-ブキシフェニルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

0.91 (3H, t, J=7.4Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

15

実施例9

1,2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-(メチルチオ)ベンジルアルコールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

1.99 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.50 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m)

実施例10

5-エチル-1,2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-メチルチオベンジルアルコール、アセト酢酸メチルの代わりに3-ケト吉草酸メチルを用いて、実

施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
 1.02 (3H, t, J=7.6Hz), 2.39 (2H, q, J=7.6Hz), 2.42 (3H, s), 3.51 (2H, s),
 7.05-7.20 (4H, m)

5

実施例 1 1

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

水素化ナトリウム (60%, 40mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (1m
 10 l) 懸濁液にアセト酢酸メチル (0.11ml)、4-イソプロピルベンジルクロリド (0.17g) 及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80°Cにて一晩
 搅拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエン (1ml) に溶解し、無水ヒド
 15 ラジン (0.094ml) を加え、80°Cにて一晩搅拌した。溶媒を減圧留去
 し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/
 メタノール=10/1) にて精製することにより 1, 2-ジヒドロ-4-[(4
 -イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オ
 ン (0.12g) を得た。

20 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
 1.16 (6H, d, J=6.9Hz), 2.01 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.49 (2H, s),
 6.95-7.20 (4H, m)

実施例 1 2

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロピルベンジルクロリドの代わりに4-エチルベンジルクロリド
 を用いて、実施例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :
 1.13 (3H, t, J=7.6Hz), 2.00 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.49 (2H, s),
 7.00-7.15 (4H, m)

5 実施例 1 3

1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロピルベンジルクロリドの代わりに4-メチルベンジルプロミドを用いて、実施例1 1と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

1.98 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

参考例 1

4-ベンジル-1, 2-ジヒドロ-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オン

15 ル-3-オン

アセト酢酸メチルの代わりにトリフルオロアセト酢酸エチル、4-イソプロピルベンジルクロリドの代わりにベンジルプロミドを用いて、実施例1 1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

20 3.73 (2H, s), 7.05-7.35 (5H, m), 12.50-13.10 (1H, brs)

実施例 1 4

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

25 4-イソプロピルベンジルクロリドの代わりに4-メトキシベンジルプロミドを用いて、実施例1 1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

1.99 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H,

m), 8.70-11.70 (2H, br)

参考例 2

4-ベンジル-1,2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

5 4-イソプロピルベンジルクロリドの代わりにベンジルブロミドを用いて、実施例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

2.00 (3H, s), 3.54 (2H, s), 7.05-7.30 (5H, s)

10 実施例 1 5

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

15 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (4.6mg)、アセトプロモ- α -D-グルコース (9.9mg) 及び 4A モレキュラーシーブスのテトラヒドロフラン (3mL) 懸濁液に炭酸銀 (6.6mg) を加え、反応容器を遮光し 65°C にて一晩攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラヒドロフラン) にて精製した。さらに分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 2/1) にて精製することにより 20 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (4.2mg) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 1.25-1.35 (6H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 4.40-4.55 (1H, m), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

実施例 1 6

5-メチル-4-[(4-プロピルフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6
ニテトロ-0-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラゾ

5 ール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-プロピルフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 1 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.50-1.65 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=3.9, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m),

15 7.00-7.20 (4H, m)

実施例 1 7

4-[(4-イソブチルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,
6-ニテトロ-0-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラ

20 ゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソブチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 1 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.87 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.70-1.85 (1H, m), 1.87 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.40 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3,$

12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.95-7.10 (4H, m)

実施例 18

5 5-メチル-4-[(4-プロポキシフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

10 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-プロポキシフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=15.7Hz), 3.59 (1H, d, J=15.7Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

実施例 19

20 4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

25 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H,

s), 2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=15.8Hz), 3.59 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0Hz), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

5

実施例 20

5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

10 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 15 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=15.9Hz), 3.71 (1H, d, J=15.9Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.40 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m)

20 実施例 21

4-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

25 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 15 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.27 (9H, s), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.64 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

5

実施例 2 2

4-[(4-ブロキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6
-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾ
ール

10 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ブロキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 1 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.52 (1H, d, J=15.8Hz), 3.59 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.5Hz), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

20

実施例 2 3

5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,
6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラ
ゾール

25 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 1 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.1, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m),
 5 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.65-8.85 (1H, brs)

実施例24

5-エチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,
6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラ
 10 ゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに5-エチル-1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.13 (3H, t, J=7.6Hz), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.80-9.20 (1H, brs)

実施例25

4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,
6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラ
 25 ゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

を用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.63 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 8.70-9.30 (1H, brs)

実施例26

10 4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-
O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-トリフルオロメチル
-1H-ピラゾール

15 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オン (2.0g) のアセトニトリル (100ml) 溶液にアセトプロモ-α-D-グルコース (3.1g) および炭酸カリウム (1.1g) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより 4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (2.0g) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.15-5.65 (4H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

実施例27

4-ベンジル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-ベンジル-1, 2-ジヒドロ-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、
5 実施例26と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.70-3.90 (3H, m),
4.15-4.30 (2H, m), 5.10-5.50 (4H, m), 7.10-7.30 (5H, m)

10

実施例28

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

15 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例26と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 1.93 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.65-3.75 (2H, m),
3.77 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.10-5.45 (4H, m),
6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例29

25 4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メ

チル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s),
3.45-3.65 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=2.2,
12.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m),
6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

10 実施例30

4-ベンジル-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-ベンジル-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.59
(1H, d, J=15.8Hz), 3.66 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H,
20 dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m),
5.50-5.65 (1H, m), 7.05-7.30 (5H, m), 8.75-9.55 (1H, brs)

実施例31

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1, 5-ジメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ピラゾール

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラ

ゾール (1.8 mg)、炭酸カリウム (1.4 mg) およびヨウ化メチル (4.7 mg) のアセトニトリル (2 ml) 懸濁液を 75°C にて一晩攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/アセトン = 2/1) にて精製することにより 4-[(4-メトキシフェニル) メチル]-1,5-ジメチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) ピラゾール (4 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s),
 3.45-3.60 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.4, 12.4 Hz), 4.29 (1H, dd, J=4.1, 12.4 Hz), 5.15-5.30 (3H, m),
 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

実施例 3 2

15 1-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル) メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾール

4-[(4-メチルチオフェニル) メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (3.0 mg)、炭酸カリウム (8.0 mg) およびヨウ化メチル (8.2 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 懸濁液を 75°C にて一晩攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/酢酸エチル = 5/1) にて精製することにより 1-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル) メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾール (1.3 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.44 (3H, s),

3.65-3.95 (6H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=4.3, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

実施例 3 3

5 1-エチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾール

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いて、実施例 3 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl₃) δ ppm :
1.40 (3H, t, J=7.2Hz), 1.90 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (3H, m), 4.27 (1H, dd, J=4.5, 12.4Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

15

実施例 3 4

4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1-プロピル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾール

20 ヨウ化メチルの代わりにヨウ化プロピルを用いて、実施例 3 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl₃) δ ppm :
0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m),
25 3.90-4.05 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.27 (1H, dd, J=4.5, 12.4Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

実施例 3 5

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾール

4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-3 - (2, 3, 5, 6 - テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾール (61 mg) のエタノール (3 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.53 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水, 溶出溶媒: メタノール) により精製して 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾール (39 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

15

実施例 3 6

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - メチル-4 - [(4-プロピルフェニル) メチル] - 1H-ピラゾール

4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-3 - (2, 3, 20, 4, 6 - テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに 5 - メチル-4 - [(4-プロピルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm:

0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

実施例 3 7

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4-イソブチルフェニル)メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾール

5 4 - [(4-イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル-3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-イソブチルフェニル)メチル] - 5 - メチル-3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物

10 を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.41 (2H, d, J=7.1Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

15

実施例 3 8

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - メチル-4 - [(4-プロポキシフェニル)メチル] - 1H-ピラゾール

4 - [(4-イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル-3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに5 - メチル-4 - [(4-プロポキシフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物

を合成した。

25 ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 3 9

4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシリオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

5 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を

10 合成した。

¹H - NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

15

実施例 4 0

3 - (β - D - グルコピラノシリオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 ¹H - NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm:

2.08 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.0, 11.9 Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.45-7.60 (2H, m)

実施例 4 1

4 - [(4 - t e r t - ブチルフェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに4 - [(4 - t e r t - ブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
1.28 (9H, s), 2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

実施例 4 2

15 4 - [(4 - プトキシフェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに4 - [(4 - プトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=12.0Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 4 3

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチ
オフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3,
4, 6 - テトラーO - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H -
5 ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル]
- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラーO - アセチル - β - D - グルコピラノシル
オキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物
を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

10 2.06 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.80-3.90
(1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

実施例 4 4

5 - エチル - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルチ
オフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3,
4, 6 - テトラーO - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H -
ピラゾールの代わりに 5 - エチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル]
- 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラーO - アセチル - β - D - グルコピラノシル
20 オキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物
を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.06 (3H, t, J=7.6Hz), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H,
m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H,
25 m)

実施例 4 5

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロピルフェニル)

メチル] - 5-メチル-1H-ピラゾール

4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-イソプロピルフェニル) メチル] - 5-メチル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 2.05 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m),
10 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

実施例46

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-メチルチオフェニル) メチル] - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

15 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

2.42 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.9, 12.0Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

25 実施例47

4-ベンジル-3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3 - (2, 3,

4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに 4-ベンジル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾールを用いて、実施例 35 と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm :
 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, $J=5.3, 12.0\text{Hz}$), 3.80-3.95 (3H, m), 4.97 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.05-7.25 (5H, m)

実施例 48

10 3- (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [(4-メトキシフェニル) メチル] - 5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール
 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに 4- [(4-メトキシフェニル) メチル] - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾールを用いて、実施例 35 と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm :
 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, d, $J=5.4, 12.1\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 49

3- (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [(4-メトキシフェニル) メチル] - 5-メチル-1 H-ピラゾール

25 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに 4- [(4-メトキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシルオ

キシ) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
 2.04 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.80-3.90
 5 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例50

4-ベンジル-3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) -5-メチル-1H-ピラゾール

10 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] -5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾールの代わりに4-ベンジル-5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m),
 7.05-7.25 (5H, m)

実施例51

20 3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) -4- [(4-メトキシフェニル) メチル] -1, 5-ジメチルピラゾール
 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] -5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾールの代わりに4- [(4-メトキシフェニル) メチル] -1, 5-ジメチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :

2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 5 2

5 3-((β-D-グルコピラノシリオキシ)-1-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチルピラゾール
 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに1-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.7, 12.0Hz), 3.75-3.90 (6H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

実施例 5 3

1-エチル-3-((β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチルピラゾール
 20 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに1-エチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H,

m)

実施例 5 4

3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [(4-メチルチオフェニル)メチル] - 1-プロピル-5-トリフルオロメチルピラゾール

4- [(4-イソプロポキシフェニル)メチル] - 5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに4- [(4-メチルチオフェニル)メチル] - 1-プロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5-トリフルオロメチルピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm:

0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.9, 12.0Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

実施例 5 5

3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5-メチル-4- [(4-メチルフェニル)メチル] - 1 H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4- [(4-イソプロポキシフェニル)メチル] - 5-メチル-3 H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4- [(4-メチルフェニル)メチル] - 3 H-ピラゾール-3-オンを用いて実施例 1 5 と同様の方法で5-メチル-4- [(4-メチルフェニル)メチル] - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1 H-ピラゾールを合成した。ついで4- [(4-イソプロポキシフェニル)メチル] - 5-メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに5-メチル-4- [(4-メチルフェニル)メチル] - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-

—O—アセチル— β —D—グルコピラノシルオキシ) — 1 H—ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

1 H—NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm:

2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.25—3.45 (4H, m), 3.55—3.90 (4H, m), 5.00—5.10

5 (1H, m), 6.95—7.15 (4H, m)

実施例 5 6

4—[(4—エチルフェニル) メチル]—3—(β—D—グルコピラノシルオキシ) —5—メチル—1 H—ピラゾール

10 1, 2—ジヒドロ—4—[(4—イソプロポキシフェニル) メチル]—5—メチル—3 H—ピラゾール—3—オンの代わりに4—[(4—エチルフェニル) メチル]—1, 2—ジヒドロ—5—メチル—3 H—ピラゾール—3—オンを用いて実施例 1 5 と同様の方法で4—[(4—エチルフェニル) メチル]—5—メチル—3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— β —D—グルコピラノシルオキシ) —1 H—ピラゾールを合成した。ついで4—[(4—イソプロポキシフェニル) メチル]—5—メチル—3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— β —D—グルコピラノシルオキシ) —1 H—ピラゾールの代わりに4—[(4—エチルフェニル) メチル]—5—メチル—3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— β —D—グルコピラノシルオキシ) —1 H—ピラゾールを用いて、実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

1 H—NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.04 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.25—3.45 (4H, m), 3.55—3.90 (4H, m), 5.00—5.10 (1H, m), 6.95—7.20 (4H, m)

25 実施例 5 7

3—(β—D—グルコピラノシルオキシ) —4—[(4—メチルフェニル) メチル]—5—トリフルオロメチル—1 H—ピラゾール

1, 2—ジヒドロ—4—[(4—メチルチオフェニル) メチル]—5—トリフ

ルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて実施例26と同様の方法で4-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを合成した。ついで4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

2.25 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.90-7.15 (4H, m)

15

実施例58

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて実施例26と同様の方法で4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを合成した。ついで4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-

—トリフルオロメチル—1H—ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

実施例59

3-[(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

10 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて実施例26と同様の方法で4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを合成した。ついで4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

25

実施例60

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて実施例26と同様の方法で4-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを合成した。ついで4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(2, 10 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:
3.20-3.40 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m)

実施例61

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-プロピルピラゾール
20 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール (50mg) 及び炭酸セシウム (0.20g) のN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 懸濁液に、50°Cにてヨードプロパン (0.036ml) を加え一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ODS固相抽出法 (洗浄溶媒:蒸留水, 溶出溶媒:メタノール) により精製した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=8/1) により精製して3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-プロピルピラゾール (28mg) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
 0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.95 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

5

実施例6 2

1-エチル-3-((β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール

ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、実施例6 1と同様の方法

10 で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=7.2Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

15

実施例6 3

1-エチル-3-((β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール

20 3-((β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾールの代わりに3-((β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール、ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、実施例6 1と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm :
 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 2.07 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (6H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 3.90-4.05 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

実施例 6 4

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1-プロピルピラゾール

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

10 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.35-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例 6 5

15 1-エチル-4 - [(4-エトキシフェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾールの代わりに 4 - [(4-エトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール、ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、実施例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2Hz), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例 6 6

4 - [(4-エトキシフェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオ

キシ) - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-エトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、実施例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:
 0.87 (3H, t, J=7.6Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz),
 3.85-4.05 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例 6 7

1 - エチル - 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾール、ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、実施例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:
 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

25

実施例 6 8

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール

3- (β -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-1H-ピラゾールの代わりに 4- [(4-エチルフェニル) メチル] - 5-メチル-3- (β -D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm :
0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.95 (6H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

10

実施例 6 9

1-ブチル-3- (β -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチルピラゾール

ヨードプロパンの代わりにブロモブタンを用いて、実施例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm :
0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.40 (8H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=2.1, 12.0Hz), 3.91 (2H, t, J=7.2Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

実施例 7 0

3- (β -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 1-イソプロピル-5-メチルピラゾール

ヨードプロパンの代わりに 2-ブロモプロパンを用いて、実施例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm :
1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.08 (3H, s), 3.15-3.45 (4H, m),

3.55-3.75 (3H, m), 3.78 (1H, dd, J=2.3, 12.0Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

試験例 1

5 ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT2発現プラスミドベクターの作製

Super Script preamplification system (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) を用いて、ヒト腎臓由来の total RNA (Origen) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR增幅用cDNAライブラリーを作製した。上記ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR (Invitrogen) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をカナマイシン50μg/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製し、配列番号3及び4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用いPCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XbaI及びHindIIで消化した後、Wizard purification System (Promega) により精製した。この精製したDNA断片を融合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1 (-) Myc/His-B (Invitrogen) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をアンピシリン50μg/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製し、ベクターpcDNA3.1 (-) Myc/His-Bのマルチクローニング部位に挿入されたDNA断片の塩基配列を調べた。Wellsらにより報告されたヒトSGL

T 2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992)) に対し、このクローンは1塩基の置換 (433番目のイソロイシンをコードするATCがGTCに置換) を有していた。この結果433番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号5で示されるペプチドを融合化したヒトSGLT2を発現するプラスミドベクターをKL29とした。

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はジーンパルサーII(Bio-Rad Laboratories)を用い、OPTI-MEM I培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)500μlに対しCOS-7細胞2×106個とKL29 20μgを含む0.4cmキュベット内で0.290kV、975μFの条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キュベット分に対し1mlのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を96ウェルプレートの1ウェルあたり125μlずつ分注した。37℃、5%CO₂の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清(三光純薬)、100units/mlペニシリンGナトリウム(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)、100μg/ml硫酸ストレプトマイシン(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)を含むDMEM培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)を1ウェルあたり125μlずつ加えた。翌日まで培養しメチル-α-D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

3) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液 (140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、5 mM メチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) で希釈し、阻害活性測定用の検体とした。ヒト S G L T 2-過性発現 COS-7 細胞の培地を除去し、1 ウェルあたり前処置用緩衝液 (140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を 200 μ l 加え、37°C で 10 分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を 200 μ l 加え、37°C で 10 分間静置した。作製した検体 5.2 5 μ l に 7 μ l のメチル- α -D-(U-14C) グルコピラノシド (Amersham Pharmacia Biotech) を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を 1 ウェルあたり 7.5 μ l ずつ加え 37°C で 2 時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液 (140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM メチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を 1 ウェルあたり 200 μ l ずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに 2 回行い、0.2 N 水酸化ナトリウムを 1 ウェルあたり 75 μ l ずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート (Packard) に移し、150 μ l のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えマイクロプレートシンチレ

ーションカウンター ツップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を 100% とし、取り込み量の 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) を濃度一阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表 1 の通りである。

5

[表 1]

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 3 5	181
実施例 3 6	441
実施例 3 7	346
実施例 3 8	702
実施例 3 9	185
実施例 4 3	84
実施例 4 4	509
実施例 4 5	441
実施例 4 6	679
実施例 4 8	415
実施例 4 9	383
実施例 5 2	835
実施例 5 5	280
実施例 5 6	190
実施例 5 8	634
WAY - 123783	> 100000

試験例 2

尿糖排泄促進作用確認試験

10 方法 A)

実験動物として一晩絶食したSD系ラット (SLC、雄性5週齢、120～150g) を用いた。試験化合物25.40mgをエタノール762μlに懸濁させ、ポリエチレングリコール400 3.048mlおよび生理食塩水3.81mlを加え溶解し、3.3mg/ml溶液とした。この溶解液の一部を生理食塩水：ポリエチレングリコール400：エタノール=5：4：1にて希釈し、3.3、1.0、0.33 (mg/ml) の各濃度の溶解液を調製した。これらを3ml/kgの用量 (1.0、3.0mg/kg) でラットに対し皮下投与した。対照群用に生理食塩水：ポリエチレングリコール400：エタノール=5：4：1のみを3ml/kgの用量で皮下投与した。皮下投与直後に200g/1グルコース水溶液を10ml/kgの用量 (2g/kg) で経口投与した。皮下投与は26G注射針および1mlシリンジを用いて行った。経口投与はラット用ゾンデおよび2.5mlシリンジを用いて行った。1群あたりの頭数は3頭とした。投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間はグルコース投与後から4時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿中に含まれるグルコースの濃度を測定した。グルコース濃度の定量は臨床検査キット：グルコースBテストワコー (和光純薬) を用いて行った。尿量と尿中グルコース濃度から4時間での1個体あたりの尿糖排泄量を求めた。

方法B)

実験動物として一晩絶食したSD系ラット (SLC、雄性7週齢、180～220g) を用いた。試験化合物10mgをエタノール300μlに懸濁または溶解させ、ポリエチレングリコール400 1.2mlおよび生理食塩水1.5mlを加え溶解し、3.3mg/ml溶液とした。この溶解液の一部を生理食塩水：ポリエチレングリコール400：エタノール=5：4：1にて希釈し、3.3、0.33、0.033 (mg/ml) の各濃度の溶解液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物溶液を3ml/kgの用量 (1.0、1.0, 1.0mg/kg) で尾静脈内投与した。対照群用に生理食塩水：ポリエチレングリコール400：エタノール=5：4：1のみを3ml/kgの用量で尾静脈内投与した。尾静脈内投与直後に200g/1グルコース水溶液を10ml/

$k\ g$ の用量 ($2\ g / k\ g$) で経口投与した。尾静脈内投与は 26G 注射針および 1 ml シリンジを用いて行った。経口投与はラット用ゾンデおよび 2.5 ml シリンジを用いて行った。1 群あたりの頭数は 3 頭とした。グルコース投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間はグルコース投与 24 時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿中に含まれるグルコース濃度を測定した。グルコース濃度の定量は臨床検査用キット：グルコース B テストワコー（和光純薬）を用いて行った。尿量、尿中グルコース濃度および体重から 24 時間での体重 200 gあたりの尿糖排泄量を求めた。

その結果は以下の表 2 の通りである。

10

[表 2]

試験化合物	方法	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg)
実施例 35	B	0.1	16
		1	74
		10	188
実施例 45	A	1	22.1
		3	83.2
		10	153.3
	B	0.1	2
		1	45
		10	132

試験例 3

急性毒性試験

15 方法 A)

試験化合物に 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を加え、
100 mg/ml の懸濁液とした。実験動物としては、4 時間絶食した雄性 6

～7週齢ICR系マウス（日本クレア、28～33g、1群5例）を用いた。上記懸濁液を10ml/kg（1000mg/kg）の用量で上記実験動物に経口投与し、24時間観察した。

方法B）

5 試験化合物に生理食塩水：ポリエチレングリコール400：エタノール=5:4:1を加え、200mg/mlの懸濁液とした。実験動物としては、4時間絶食した雄性5週齢ICR系マウス（日本クレア、26～33g、1群5例）を用いた。上記懸濁液を3ml/kg（600mg/kg）の用量で上記実験動物に皮下投与し、24時間観察した。

10 その結果は以下の表3の通りである。

[表3]

試験化合物	方法	死亡例
実施例35	B	0/5
実施例45	A	0/5

[産業上の利用可能性]

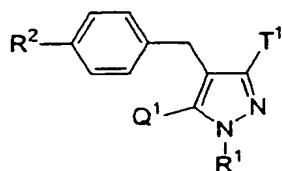
15 本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体およびその薬理学的に許容される塩は、ヒトSGLT2活性阻害作用を有し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。それ故、本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有させることにより優れた糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症などの予防または治療剤を提供することができる。

20 また、前記一般式（V）および（VII）で表される化合物およびその塩は、前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を製造する際の中間体として重要であり、この化合物を経由することにより、前記一

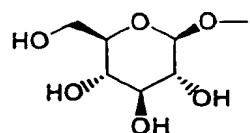
般式 (I) で表される本発明の化合物またはその薬理学的に許容される塩を容易に製造することができる。

請求の範囲

1. 一般式

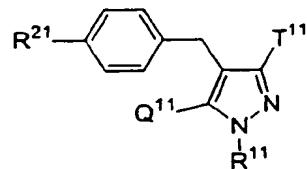


5 (式中の R^1 は水素原子または低級アルキル基であり、 Q^1 および T^1 はどちらか一方が式

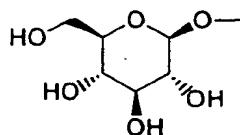


で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、
 10 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハ
 ロ低級アルキル基またはハロゲン原子である) で表されるグルコピラノシリオ
 キシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. 一般式

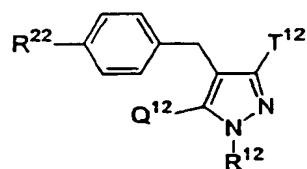


15 (式中の R^{11} は水素原子または炭素数 1 ~ 3 の直鎖状又は枝分かれ状のアルキ
 ル基であり、 Q^{11} および T^{11} はどちらか一方が式

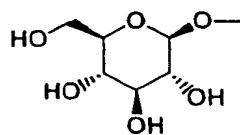


で表される基であり、他方が炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基であり、R²¹は炭素数1～4の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基、炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルコキシ基または炭素数1～3の直鎖状又5は枝分かれ状のアルキルチオ基である)で表される請求項1記載のグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. 一般式



10 (式中のR¹²は水素原子、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基であり、Q¹²およびT¹²はどちらか一方が式



で表される基であり、他方がメチル基であり、R²²はエチル基、エトキシ基、イソプロポキシ基またはメチルチオ基である)で表される請求項2記載のグル15コピラノシリオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. 請求項1、2または3記載のグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分としてなる医薬組成物。

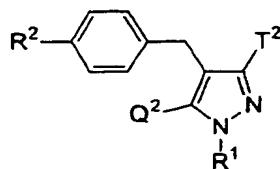
5. ヒトSGLT2活性阻害剤である請求項4記載の医薬組成物。

6. 糖尿病の予防又は治療剤である請求項4記載の医薬組成物。

5

7. 肥満症の予防又は治療剤である請求項4記載の医薬組成物。

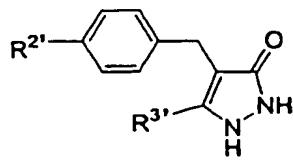
8. 一般式



10 (式中のR¹は水素原子または低級アルキル基であり、Q²およびT²はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である)で表されるグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体またはその塩。

15

9. 一般式



(式中のR^{2'}は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、R^{3'}は低級アルキル基である)

20

で表されるベンジルピラゾール誘導体またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl' C07H17/02, C07D231/20, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07H17/02, C07D231/20, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 524111, A (Department of Medicinal Chemistry and Analytical Chemistry), 28 December, 1993 (28.12.93) & US, 5264451, A	1-9
A	US, 5264451, A (American Home Products Corp.), 23 November, 1993 (23.11.93) & US, 5274111, A	1-9
A	KUEBAL B., 'Simple synthesis of 4-(heteroaryl methyl) phenols and their acylation.' Liebigs Ann. Chem., 1980, Vol.9, pages 1392 to 1401 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.94 : 47172	9
A	PEERCE B.E., 'Molecular mechanism of two noncompetitive inhibitors of sodium-glucose cotransporter : comparison of DCCD and PCMB.', Am. J. Physiol., 1993, Vol.264, No.2, Pt.1, pages G300 to G305 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.118 : 228571	5-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 November, 2000 (06.11.00)Date of mailing of the international search report
14 November, 2000 (14.11.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07H17/02, C07D231/20, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07H17/02, C07D231/20, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5274111, A (Department of Medicinal Chemistry and Analytical Chemistry) 28.12月.1993 (28.12.93) & US, 5264451, A	1-9
A	US, 5264451, A (American Home Products Corp.) 23.11月.1993 (23.11.93) & US, 5274111, A	1-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.11.00

国際調査報告の発送日

14.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	KUEBAL B., 'Simple synthesis of 4-(heteroaryl methyl)phenols and their acylation.' Liebigs Ann. Chem., 1980, Vol. 9, pages 1392 to 1401 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 94:47172	9
A	PEERCE B. E., 'Molecular mechanism of two noncompetitive inhibitors of sodium-glucose cotransporter: comparison of DCCD and PCMB.' Am. J. Physiol., 1993, Vol. 264, No. 2, Pt. 1, pages G300 to G305 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 118:228571	5-7